ÜBER EINSCHLUSSKÖRPERCHEN IN DEN GANGLIENZELLEN DES RÜCKENMARKES BEI MYATROPHER LATERALSKLEROSE

(Charkot'sche Erkrankung)

von

Klaus-Dieter Lattermann

aus Ranis

1966

1967 № 62

Aus dem Pathologischen Institut der Universität Erlangen-Nürnberg
Direktor: Prof. Dr. Erich Müller

Über Einschlußkörperchen in den Ganglienzellen des Rückenmarkes bei myatropher Lateralsklerose (Charkot'sche Erkrankung)

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n
zur
Erlangung der Doktorwürde
der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg

vorgelegt von
K l a u s - D i e t e r L a t t e r m a n n
aus Ranis

Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen Fakultät
der Universität Erlangen-Nürnberg

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Tag der Promotion: 18. März 1966

Dekan: Professor Dr. Dr. G. Steinhardt

Referent: Priv.-Doz. Dr. H. Schmidt

Korreferent: Professor Dr. E. Müller

Für Überlassung des Themas und freundlichen Unterstützung bei der Arbeit bin ich Herrn Priv. Doz. Dr.med. H. Schmid zu besonderem Dank verpflichtet.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41535718_0083

E i n l e i t u n g

Bei der histologischen Untersuchung des Rückenmarkes eines an myatropher Lateralsklerose (m. Ls.) Verstorbenen fanden sich in den Vorderhornganglienzellen auffällige rundliche Körperchen, die sich aufgrund ihrer morphologischen Beschaffenheit als Einschlusskörperchen (Ek.) erwiesen. Ek. in Ganglienzellen bei m. Ls. sind in der Literatur bisher noch nicht beschrieben worden. Aus diesem Grunde sollen im folgenden ihre morphologischen Kennzeichen beschrieben und ihre vermutlichen Entstehungsbedingungen diskutiert werden.

K a s u i s t i k

Aus der Anamnese des bei seinem Tode 40 Jahre alten Mannes geht hervor, dass sich die ersten Symptome der Erkrankung 2 Jahre vor dem Tode als Spannungsgefühl in den Waden beider Beine bemerkbar machten. Nachdem auch das Laufen beschwerlicher wurde, erfolgte einen Monat später Aufnahme

in eine Chirurgische Klinik. Hier wurde festgestellt, dass die linke Wade um 3 cm dünner war als die rechte. Ausserdem fand man eine Verspannung und tumorähnliche Verdickung der rechten Gastrocnemiusköpfe. Die Röntgenaufnahmen ergaben keine pathologischen Befunde. Es wurde der Verdacht auf eine Durchblutungsstörung der tiefen Beinvenen geäussert. Die Vorstellung des Patienten in einer Nervenklinik ergab den Befund: "Peronaeusschwäche rechts, die zu typischem Steppergang führt". Nach Entlassung aus der Chirurgischen Klinik befand sich Patient in poliklinischer Behandlung der Nervenklinik. Vier Monate später stellten sich Schmerzen in der rechten Hüfte ein, sodass sich stationäre Behandlung in der Nervenklinik als nötig erwies.

Hier wurden folgende neurologischen Ausfallserscheinungen festgestellt:
Hirnnerven: leichte mimische Facialisparese rechts; Trigeminusriechstoffe werden nicht wahrgenommen.
Rumpf: Schulter- Brust- und Oberarmmuskulatur atrophiert, links stärker als rechts; fibrilläre Zuckungen. AER rechts lebhafter als links. Trömmer'scher Reflex rechts positiv. Mayer'scher Grundreflex rechts nicht auslösbar.
Untere Extremitäten: leichte Parese beider Beine. An den Oberschenkeln fibrilläre Zuckungen. PSR rechts etwas stärker auslösbar als links. Umfang der Wadenmuskulatur, gemessen in Wadenmitte: links 36 cm, rechts 37 cm. Chronaxiewerte der von N. tibialis und N. fibularis versorgten Muskelgruppen rechts significant erhöht. Auf der rechten Seite typischer Steppergang.

Der Krankheitsverlauf war in der Folgezeit gekennzeichnet durch zunehmende Schwäche der Oberarme mit Zuckungen, besonders am rechten Oberarm und immer stärkeren Schwund der Muskulatur der Arme und Beine, sodass freies Stehen nicht mehr möglich war. Ausserdem stellten sich Anzeichen von Atemlähmung ein, derentwegen im Mai 1962 erneute Klinikaufnahme erfolgte. Inzwischen waren alle Extremitäten-Reflexe erloschen. Wegen drohender Atemlähmung wurde tracheotomiert. Im Januar 1963 kam es zur vollständigen Schlucklähmung, die eine Sondenernährung notwendig machte. Im April 1963 stellten sich vorübergehende Augenmuskellähmungen ein. Zeitweilige Anfälle von Tachykardie mit Schocksymptomen wurden beobachtet. Schliesslich stellten sich Symptome einer ascendierenden Lähmung ein, in deren Gefolge am 7.11. 1963 der Tod eintrat.

Die klinische Diagnose lautete: "Myatrophe Lateralsklerose mit vollständiger Atemlähmung und Tetraplegie. Aufsteigende Paralyse".

Epikritisch ist festzustellen, dass es sich in Hinblick auf den Beginn der Erkrankung in der Muskulatur der unteren Extremitäten um einen Peronaeustyp bezw. pseudoneuritischen Typ der m. Ls. handelte, wenn man der von HEMMER angegebenen Einteilung der Charkot'schen Erkrankung folgt (s. bei HABERLANDT).

Die Sektion ergab folgende Befunde: Gehirn makroskopisch o.B. Auch auf Querschnitten durch das Rückenmark krankhafte Veränderungen nicht sicher festzustellen. Vordere Nervenwurzeln deutlich verschmälert und grau verfärbt.

Bei der histologischen Untersuchung des Rm. in mehreren Höhen ergaben sich entsprechend den die m. Ls. charakterisierenden Veränderungen erhebliche Entmarkungen im Bereich der Seiten- und Vorderstrangpyramidenbahnen mit Markscheidenabbauerscheinungen. Glia und Gefässwandzellen haben reichlich Markscheidenabbauprodukte gespeichert. Vereinzelt besteht eine Abrundung der Gliazellen zu Fettkörnchenzellen. Die Vorderhornganglienzellen sind zahlenmässig reduziert. Die vorderen Nervenwurzeln zeigen sich fast vollständig entmarkt, während die hinteren Wurzeln unauffällig sind. Im Gegensatz zum Rm. sind dabei in den vorderen Wurzeln Markscheidenzerfallserscheinungen nur noch in geringem Grade erkennbar. Entzündliche Veränderungen fehlen. Darüber hinaus werden in zahlreichen Vorderhornganglienzellen aller untersuchten RM.-Höhen, besonders ausgeprägt lumbal, eigenartige kreisrunde Ek. gefunden (Abb. 1). Der Durchmesser beträgt bei den grössten Ek. etwa 15 mü, bei den kleinsten etwa 5 mü. Zumeist haben sie ungefähr die Grösse eines normalen menschlichen Erythrozyten. Wird ein und dieselbe Ganglienzelle in sehr dünnen Mikrotomschnitten öfter getroffen, kann eine Zunahme bezw. Abnahme des Ek.-Durchmessers beobachtet werden, woraus zu schliessen ist, dass es sich um kugelförmige Ek. handelt. Darüber hinaus sind für sie noch folgende Befunde charakteristisch:

1.) Die Ek. sind gleichmässig und homogen angefärbt und erscheinen von einer doppelbrechenden Membran umgeben. Sie verhalten sich acidophil.

2,) Ein heller, bei nahezu allen Färbungen ungefärbter Hof umgibt sie; er ist bei den einzelnen Färbungen von unterschiedlicher Grösse.

3.) Alle beobachteten Ek. liegen im Cytoplasma, intranukleär gelegene Ek. sind nicht vorhanden.

4.) Die Ek. kommen nur einzeln in den Ganglienzellen vor, zwei und mehrere in einer Zelle werden nicht gesehen.

5.) Alle mit Ek. behafteten Nervenzellen zeigen das Bild einer zumeist hochgradig entwickelten Pigmententartung (s. Abb. 2).

6.) Zum Teil ist die mit diesem Prozess verbundene Aufblähung des Zelleibes nicht so sehr durch die Pigmentanhäufung bedingt als vielmehr durch eine zusätzliche homogene Quellung im Innern des Cytoplasmas, sodass an das Phänomen der "primären Reizung" NISSL's erinnernde Bilder resultieren.

Bei der histologischen Untersuchung des Gehirns zeigte sich in der Rinde der vorderen Zentralwindung eine angedeutete Lichtung im Nervenzellbestand der 3. u. 5. Schicht. Im Gegensatz zum Rm. waren in den Nervenzellen Ek. nicht festzustellen (eine systematische Untersuchung der motorischen Zentralrinde war allerdings unterblieben).

Tabelle I :

Färberisches und histiochemisches Verhalten der Einschlusskörperchen.

Färbung	Ausfall	Färberisches Verhalten	Sonstige Auffälligkeiten
Hämatoxylin-Eosin		intensiv rot	heller Hof
Kresylviolett		intensiv blau	heller Randsaum
Ziehl-Neelsen		rosa	doppelbrechende Randzone
PAS-Reaktion (Hotchkiss) (Mucopolysachharide)	-	schwach blau	heller Hof
Gömöri-Fbg.	-	schmutzig-grau	doppelbrechende Randzone
van Gieson	-	dunkelgelb	doppelbrechende Randzone
Methylviolett	-	nicht dargestellt	
Hämalaun-Sudan	-	nicht dargestellt	
Giemsa		rötlich tingiert	breite doppelbrechende Randzone und heller Hof
Azan		Dunkelrotbraun	schwache ungefärbte Randzone
Feulgen-Reaktion	-	nicht dargestellt	keine

D i s k u s s i o n

1. Zum Begriff der Ek.

Der Begriff Einschlusskörperchen (Ek.) wird in Cytologie und Virologie unterschiedlich gebraucht. Vom Standpunkt des Cytologen werden Ek. als "Anhäufungen von Kohlehydraten, Fetten, Pigmenten, Sekrettröpfchen, chromophilen Substanzen und Kristallen" (MAXIMOW 1931) definiert. In der Virologie versteht man dagegen unter Ek. "solche Zellstrukturen, die durch eine direkte oder indirekte Viruseinwirkung entstehen" (KLÖNE). Sie sind bei virologischen Erkrankungen immer extrazellulären Ursprungs. Im allgemeinen medizinischen Sprachgebrauch hat sich heute der Terminus "Einschlusskörperchen" im Sinne von Virus-Ek. durchgesetzt. Es geht bereits soweit, dass mit der Feststellung "Einschlusskörperchen" fast immer an die Virus-Ätiologie gedacht wird.

Dass man mit dieser unkritischen Annahme einem grossen Irrtum unterliegen kann, geht aus den Arbeiten von OLYTZKI (1937) hervor, die beweisen, dass auch körperfremde Stoffe zur Bildung von Ek. führen können. OLYTZKI hatte durch Injektionen von Aluminium-, Eisen- und Kohlenstoffverbindungen bei Guinea-Ferkeln und Kaninchen intranukleäre Ek. erzeugt, die den bei Viruserkrankungen beobachteten Ek. auf mannigfache Weise ähnlich waren. Die grosse Bedeutung dieser Untersuchung liegt darin, dass der Autor seine Versuchstiere auf eine latente Virusinfektion untersucht hatte und diese ausschliessen

konnte. ZOLLINGER berichtete über das Auftreten von Ek. u.a. bei experimenteller Bleivergiftung, im wuchernden Alveolarepithel bei Röntgenpneumonie und nach experimenteller Röntgenbestrahlung von Rattennieren. COWDRY (1934) hatte schon vor Bekanntwerden der Arbeiten OLYTZKIS und ZOLLINGERS die Anregung gegeben, von "Ek. bei Viruserkrankungen" bezw. von "virusbedingten Ek." zu sprechen, vorausgesetzt, dass es sich um eindeutige Viruserkrankungen handelt und sowohl Darstellung als auch Züchtung des verursachenden Virus aus der befallenen Zelle gelungen ist. Die letzten beiden Punkte stellen die entscheidenden Kriterien für "virusbedingt" oder "nicht virusbedingt" dar. Bei unklarer Genese sollte man unverbindlich nur von "Einschlusskörperchen" reden.

Ebenfalls in Erkenntnis der terminologischen Schwierigkeiten hat M. WOLMAN (1954) vorgeschlagen, den Begriff Ek. nur für solche Strukturen zu gebrauchen, die "entweder Feulgen-positiv sind, oder von denen bekannt ist, dass sie in einer ihrer Entstehungsphasen Feulgen-positiv waren". Da nahezu alle bis jetzt bekannten Viren DNP (Desoxyribonucleoprotein) enthalten (Feulgen-Positivität bedeutet Vorhandensein von DNP), seit mit dieser Methode eine sichere Unterscheidung zwischen virusbedingten und nicht virusbedingten Ek. möglich. Hingegen solle zur Bezeichnung aller geformten Aggregate, die temperäre und passive Bestandteile der Zelle sind, der Begriff "Einschlüsse" gebraucht werden. Damit sind alle intrazellulären geformten Bestandteile gemeint, wie z.B. auch die siderotischen Granula der Erythrozyten oder auch die Glykogenablagerungen in diabetischen Leberzellen.

Die von WOLMAN vorgeschlagene terminologische Regelung kann aber in Anbetracht der Tatsache, dass es Feulgen-negative Ek. gibt, die dennoch durch Viren hervorgerufen sind, wie dies z.B. bei der Cytomegalie der Fall ist, nicht ganz befriedigen. Folgt man demgegenüber der von COWDRY angegebenen Sprachregelung, so geht man damit sowohl sachlichen als auch begrifflichen Ungenauigkeiten aus dem Wege. Der von LIPSCHÜTZ (1932) eingeführte Begriff "Pseudo-Einschlüsse" für alle nicht virusbedingten Ek. führt dagegen zu Missverständnissen und sollte daher nicht mehr gebraucht werden.

Eine umfassende Definition des Begriffes Ek. gibt ferner KÖHLER: "Einschlusskörper sind typische, reproduzierbare Veränderungen im Zytolplasma oder im Kerz bezw. im Zytoplasma und Kern bestimmter Zellen, die entweder durch die Einwirkung eines Virus, durch chemische oder physikalische Einflüsse oder durch bislang noch unbekannte Agentien entstehen".

2. Zur Lokalisation der Ek.

Nach LIPSCHÜTZ werden die Ek. aufgrund ihrer L o k a l i s a t i o n in der Zelle in d r e i H a u p t g r u p p e n eingeteilt:

1.) Ek., die nur im Cytoplasma vorkommen.
2.) Ek., die nur im Kerz vorkommen.
3,) Ek., die sowohl im Kern als auch im Cytoplasma vorkommen.

Bei den Ek. der ersten Hauptgruppe findet man morphologisch und histiochemisch sehr grosse Unterschiede. Sie zeigen eine

teils granulierte, teils homogene Struktur und reagieren sowohl acidophil als auch basophil. Die meisten Ek. dieser Gruppe enthalten Ribose oder Desoxyriboseneucleinsäuren.

Bei den Ek. der zweiten Hauptgruppe handelt es sich um morphologisch weitgehend gleichförmig gestaltete Ek. Nach COWDRY (1934) kann man diese Kerneinschlusskörperchen (KEK.) in die Gruppen A und B unterteilen. Die Gruppe A (Herpes-Typ) ist am häufigsten. Die Ek. dieser Gruppe zeigen homogene oder granulierte Struktur, verhalten sich meist adicophil und sind von einem optisch leeren Hof umgeben, was als charakteristische Eigenschaft dieser Gruppe angegeben wird. Ihr Durchmesser beträgt 2-20 mü. Die Zellen zeigen starke regressive Veränderungen sowie eine auffällig starke Hyperchromasie der Kernwand. Die KEK. der Gruppe B (Borna-Typ) besitzen einen kleineren Durchmesser als die KEK. der Gruppe A. Er beträgt 1-2 mü. Sie verhalten sich ebenfalls meist adidophil, zeigen einen stark lichtbrechenden Hof und haben eine granulierte Innenstruktur. Starke regressive Veränderungen der Zellen wie beim Herpes-Typ fehlen.

Bei den Ek., die sowohl im Cytoplasma als auch im Kern vorkommen, wird vermutet, dass die KEK. vor den Zytoplasmaeinschlusskörperchen (ZEK.) gebildet werden (H. KÖHLER). Histiochemisch geben die Ek. dieser Gruppe sowohl eine positive als auch eine negative Feulgen-Reaktion.

Tabelle II:

Einschlusskörper bei Virus-Erkrankungen (modifiziert nach H. KÖHLER).

Krankheit	Bezeichnung der Ek.	Cowdry-Typ	Betroffene Zellen	Verhalten der Ek.
V i r u s b e d i n g t e K e r n e i n s c h l u s s k ö r p e r				
Hepatitis contagiosa canis		A	Leberepithel.,Endothel, Retikulum.	kugelig, homogen gefärbt, heller Hof.
Herpes simplex	Lipschütz'sche Körperchen	A	Epithelzellen.	acidoph., aus kleinen, unregelm. konturierten Körnchen.
Verruca vulgaris		A	Epithel.-Ganglienzellen, Gliazellen.	
Virus III-Erkrankg. der Kaninchen		A	Ganglien-Glia-Endothelzellen.	
Gelbfieber	Torres'sche Körperchen	A	Leberepithel., Ganglienzellen	acidophil.
Borna'sche Krankheit der Pferde	Joest-Degen'sche Körperchen	B	Gangl.Zellen des Ammonshornes	Feulgen-pos.zu mehreren in der Zelle.
Laryngo-Tracheitis infektionsa der Hühner	Seifrid'sche Körperchen	A	Epithelzellen	meist einzeln, homogen, acidophil, Feulgen-pos.
Herpes-Encephalitis			Ganglien u.Gliazellen	unterschiedl. Grösse. Mit HE rosa.

Fortsetzung zu Tabelle II:

Einschlusskörper bei Virus-Erkrankungen (modifiziert nach H. KÖHLER).

Krankheit	Bezeichnung der Ek.	Cowdry Typ	Betroffene Zellen	Verhalten der Ek.
K e r n u n d Z y t o p l a s m a e i n s c h l u s s k ö r p e r				
Cytomegalie		A	Strozyten, Ependym-Epithelzellen	
Riftalfieber		A	Leberepithelien, Ganglienzellen	acidophil, hyalines Aussehen
Akut multiple Sklerose der Caniden	Sinigaglia'sche Körperchen	A	Nur in Gliazellen	Feulgen-neg., schwach acidophl, 6-15 mü Dm., zu mehreren in der Zelle
Staupe des Hundes	Lentz'sche Körperchen		Ganglienzellen	sehr unterschiedl. in Grösse u. Form
Subakute Ek-Encephalitis (Dawson)	Dawson'sche Körperchen		Ganglien u. Gliazellen. Hauptsl. VH u. HH d. Em.	sehr unterschiedl. Grösse. Mit HE rosa

Tabelle III:

Zytoplasmatische Einschlusskörper bei Virus-Erkrankungen (modif. nach H. KÖHLER)

Krankheit	Bezeichnung der Ek.	Betroffene Zellen	Verhalten der Ek.
Tollwut	Negri'sche Körperchen	Ganglienzellen	Feulgen-negativ
Geflügelpest	Kleine-Schiffmann'sche Körperchen	Ganglienzellen	8-20 millimü im Dm.
Variola	Guanieri'sche Körperchen	Epithel- u. Bindegewebszellen	
Schafpocken	Borell'sche Körperch.	Epithermiszellen	
Geflügelpocken	Rivolta'sche, Bollinger-Benda'sche Körperchen	verhornendes Plattenepithel	aus Elementarkörperchen aufgebaut
Elektromelie d.Maus	Birch-Hirschfeld'sche Körperchen	Epithelzellen, v.a. Stratum Malphigi	acidophl, ecsinoph., rundlich, 10-12 mü Dm.
Stomatitis proliforativa		Plattenepithel, Stratum spinosum	
Molluscum contagiosum	Henderson-Patterson'sche Körperchen	Epithelzellen, bes. Stratum spinosum	Feulgen-neg., viele i.einer Zelle, relativ gross, oval bis länglich.
Trachom	v. Prowatczek-Halberstädter'sche Körperchen	Epithelzellen d. Conjunktiva	Mit Giemsa rot darstellbar mit blauer Mantelsubst.
Einschlussblennorhoe		Epithelz.d.Conj.	wie bei Trachom
Schwimmbad-Konjunktivitis		Epithelz.d.Conj.	
Psittakose	Levinthal-Coles-Lillie'sche Körperch.		
Papillomatose d.Haut der Pferde		Epithelzellen	

Tabelle IV:

Krankheiten mit Einschlusskörperchen unbekannter Genese

Krankheit	Bezeichnung der Ek.	Betroffene Zellen	Verhalten und Besonderheiten der Ek.
Myoklonus-Epilepsie	Lafora-Westphal'sche Ek.	Ganglien u. Gliazellen	s. Tab. V
Leukoencephalitis sclerosans	v. Bogaert'sche Ek.	Ganglienzellen	ähnlich wie bei Herpes-Enceph.
unspez. Entzündungen	Russel'sche Körperchen	Plasmazellen	fuchsinophil, zu mehreren i.d.Zelle
Lymphozytäre Choriomeningitis		Ganglienzellen	mehrere Ek. im Cytoplasma
Encephalitis lethargica chronica		Ganglienzellen u. Glia	ähnl. wie "Dorpora amylacea"
unspez. Vorgänge u. Veränderungen am Nucl. supraoptic. u. paraventricul.	Bonfiglio'sche Körperchen	Nuck. supraoptic. u. paraventricular.	"Neurokrinie" (?) vakuolige Kolloidtröpfchen (?)

3. Ek. bei Viruserkrankungen.

V i r u s b e d i n g t e Ek. wurden zum erstenmal 1841 von HENDERSON und PATTERSON bei Molluscum contagiosum beschrieben. 1869 erfolgte die Beschreibung von Ek. bei Geflügelpocken von RIVALTA. NEGRI erkannte 1903 die nach ihm benannten Ek. bei an Tollwut verstorbenen Tieren. Seither sind bei sehr vielen Viruserkrankungen des Menschen und der Tiere Ek. nachgewiesen worden. Sie wurden in den Zellen fast aller Organe gefunden (s. Tabellen II u. III sowie Tab. IV, in der zum Vergleich eine Aufstellung von Krankheiten mit Ek. nicht virusbedingter oder unbekannter Genese gegeben wird). Auch bei der Leuko-Encephalitis sclerosans wurden in 5 von 21 Fällen im ZNS Ek. beobachtet (VAN BOGAERT), wobei es sich vermutlich ebenfalls um virusbedingte Ek. handelt. Da diese Form der Encephalitis pathologisch-anatomisch noch nicht eindeutig von anderen Encephalitis-Formen abgrenzbar ist, wird sie allerdings noch nicht als eigenes Krankheitsbild aufgefasst (auf die systematische Einordnung der Ek. bei der Leuko-Encephalitis sclerosans in die Tabelle der Viruskrankheiten wird daher verzichtet).

Aus Tabelle II und III geht hervor, dass die virusbedingten Ek. bei den einzelnen Krankheiten sehr unterschiedlich hinsichtlich Form, Grösse, Häufigkeit und Lokalisation sind. Auch die Ek. derselben Krankheit sind sehr oft von wechselnder Gestalt und unterschiedlicher Anzahl in der Zelle. Es gibt aufgrund dieser Verschiedenheiten keine einheitlichen, allen virusbedingten Ek. zugehörigen morphologischen Eigenschaften. Anhand ihrer morphologischen Beschaffenheit ist daher die sichere Diagnose "Virus-Ek." nicht möglich. Die unterschiedliche mor-

phologische Ausprägung der Ek. bei den einzelnen Virus-Erkrankungen dürfte ihre Ursache in dem ebenfalls unterschiedlichen chemischen Aufbau der verursachenden Viren haben, der von einfachen Eiweissmolekülen (Tabakmosaikvirus) bis zu bakterienähnlichen Strukturen (Psittakosevirus) reicht.

4. Ansichten zur Entstehung der Ek.

Das Problem der E n t s t e h u n g v o n E k. zeigt sich an den verschiedenen recht unterschiedlichen Theorien zu dieser Frage. Nur am Rande seien die älteren Vorstellungen erwähnt, da sie in der heutigen Diskussion keine Rolle mehr spielen. NERI (1903) nahm an, die Ek. seien Parasiten der Protozoen-Gruppe. LAFORA (1905) vermutete einen Entstehungsmechanismus, der mit den Vorgängen, die sich bei der Steinbildung im menschlichen Körper abspielen, identisch sein soll. Ein "Attraktionszentrum", das aus Kristallen besteht, soll als Kern konzentrischer Ansammlungen dienen. Das Endprodukt dieses Vorganges seien die Ek. Unter den Autoren aus neuerer Zeit vertritt A. GRUMMBACH die Ansicht, dass es sich bei den Ek. um "eine in einer Matrix gelegene Ansammlung von Viren handelt". Nach ZOLLINGER hingegen sind Ek. "sehr wahrscheinlich nichts anderes als pathologisch veränderte Nukleolen". Zwischen Nukleolen und Ek. besteht nach Zollinger kein grundsätzlicher Unterschied. Der "gemeinsame Nenner" für die Ek.-Bildung ist nach Ansicht dieses Autors in einer Störung des zellulären Eiweiss-Stoffwechsels zu suchen. Nach DOHI (1953) sind die Mitochondrien und der Golgi-Apparat der Ausgangspunkt für die Ek.-Bildung. Er konnte bei der Ektromelie der Maus diesen Vorgang unmittelbar verfolgen: nach einer Inkubationszeit von sechs Stunden

beginnen die Mitochondrien zu schwellen, nach weiteren sechs Stunden sind die für die Ektromelie typischen Ek. nachweisbar. Nach CASPERSSON und THORSON (1953) kann man sich unter Zusammenfassung der bisher mitgeteilten neueren Theorien und unter Berücksichtigung der Viruseigenschaften (Stoffwechselabhängigkeit von der Zelle, Unfähigkeit zur Vermehrung ausserhalb der Zelle, Fehlen bestimmter eigener Fermentsysteme) folgende Vorstellung über die Entstehung der Virus-Ek. machen:

Nachdem das Virus in die Zelle gelangt ist, wird es bei seiner Vermehrung zu elementaren Bestandteilen abgebaut. Diese "Originalgruppen" (CASPERSSON und THORSON 1953), die Genäquivalente darstellen, werden mit Hilfe bestimmter chemischer Gruppen in die zelluläre Kerneiweisssynthese eingeschleust und führen so, unter Ausnutzung der Fähigkeit der Desoxyribonukleinsäuren zur identischen Selbstreproduktion, zu ihrer Verdoppelung. Später werden diese neugebildeten Gruppen vermittels des Virus-Nukleotidsystems zum vollständigen Virus zusammengesetzt. Kommt es so weit, dass das Virus den gesamten Eiweiss-Bildungsapparat der Zelle in Funktion setzt, um ihn für seine Zwecke nutzbar zu machen, so ist zu erwarten, "dass neben den neuen Viren auch morphologisch erfassbare Produkte dieser Zelltätigkeit auftreten, als eine Art Nebenprodukte". Dies kann also die Erklärung für die Entstehung bestimmter Zelleinschlüsse "zahlreicher unterschiedlicher Typen sein, die bei einer Virus-Infektion auftreten".

5. Zur Entstehung der Ek. im vorliegenden Falle.

Bei der Diskussion der Frage nach der Entstehung der Ek. im vorliegenden Fall müssen die an den Ek. erhobenen Befunde

zunächst im Zusammenhang mit den Veränderungen an der Nervenzelle selbst gesehen werden. In den Mittelpunkt der Betrachtung werden dabei vor allem die Erscheinungen der "primären Reizung" zu rücken sein, nachdem durch Untersuchungen von HOWE und MELLORS (1945), HARTMANN (1948) und YOUNG (1956) festgestellt werden konnte, dass sich die morphologischen Veränderungen bei der "primären Reizung" auch in bestimmten Stoffwechselbesonderheiten der Ganglienzelle äussern, nämlich in einer starken Zunahme der sauren Phosphatase, einer Vermehrung der Lipochondrien und Abnahme der Cytochromoxydase, Störungen, die als Ausdruck der Hemmung des intrazellulären Oxydationsprozesses anzusehen sind. Macht man sich in diesem Zusammenhang die Stoffwechseltheorie ZOLLINGERS über die Entstehung der Ek. zu eigen, so würden sich die Veränderungen der "primären Reizung" und die Ek.-Entstehung tatsächlich auf einen Nenner bringen lassen, könnten doch beide Prozesse als morphologische Ausdrucksformen einer Stoffwechselschädigung angesehen werden, deren primäres Ereignis im Versagen irgend einer Funktion des Zellstoffwechsels zu suchen wäre. Da es aber weder für die "primäre Reizung" noch für die Ek.-Bildung eine einheitliche Ursache gibt, ausserdem eine Reihe von verschiedenen Schädlichkeiten die gleichen morphologischen Veränderungen zur Folge Haben können, ist zu vermuten, dass es eine rein stoffwechselbedingte Entstehung der Ek. nicht gibt. Stoffwechselbesonderheiten sind die Folge einer die Zelle treffenden Noxe und können sich in verschiedenen morphologischen Substraten manifestieren, ohne dass diese etwas über die Ursache der Stoffwechselstörung aussagen.

Versucht man, die Entstehung der Ek. nach dem Gesichts-

punkt ihrer morphologischen Identität mit Ek. bei anderen Erkrankungen zu klären, so sind es vor allem die Beobachtungen von LAFORA (1905) und von SPIELMEYER (1922), die hier erwähnt werden müssen. SPIELMEYER beschrieb bei einem Fall mit zunehden Schwachsinn und Atrophie der Oberarmmuskulatur eine "eigenartige Zellerkrankung", bei der er im Zytoplasma der Nervenzellen kugelige Körper beobachtete, die er als "corpora amylacea" bezeichnete. Färberisch verhielten sie sich ähnlich wie die Ek. im vorliegenden Fall, lediglich im Nissl-Präparat stellten sie sich im Gegensatz zu diesen nicht dar. (S. Tab. IV). Ein weiterer Unterschied ist ferner darin zu sehen, dass sie ständig an Grösse zunahmen und schliesslich zum Untergang der Ganglienzelle führten. Zurück blieb eine argentophile, geschichtete, aussen gestrichelte, später von Gliazellen aufgenommene Kugel.

Die von LAFORA beschriebenen Fälle von "amyloiden Einschlüssen" in Ganglienzellen zeigen mit den Ek. unseres Falles nur geringfügige Übereinstimmung. (S. Tab. IV). Neben färberischen Unterschieden ergeben sich beim Vergleich mit dem Befund LAFORAS auch Abweichungen in Bezug auf Aufbau und Lokalisation. So weisen die Lafora'schen Ek. eine konstante Schichtung auf und besitzen wie die Spielmeyer'schen Ek. eine radiäre Streifung. Sie fanden sich sowohl in den protoplasmatischen Fortsätzen der Nervenzellen als auch in den Gliazellen. Auch interzelluläre Körperchen wurden von Lafora gesehen. Sie verhielten sich ebenso wie die intrazellulären Ek. Ausserdem waren die Ek. meist zu mehreren in einer Zelle anzutreffen. Es besteht daher kein Grund zu der Annahme, dass die Ek, des vorliegenden Falles auf ähnliche Weise entstanden sein könnten, wie es LAFORA für die von ihm beschriebenen Ek. annimmt.

Tabelle V:

Gegenüberstellung der von SPIELMEYER, LAFORA und WESTPHAL beschriebenen Einschlusskörperchen und der Ek bei myatropher Lateralsklerose.

Färbe-Methode	Fall von SPIELMEYER	Fall von LAFORA (Myoklonus-Epilepsie)	Fall von WESTPHAL (Myoklonus-Epilepsie)	myatrophe Ls.
Nissl-Färbung	Ek. nicht dargestellt	braun	intensiv blau	blau
Karbolfuchsin-Methylenblau	rosa-rot		rötlich	rosa
Bielschowski Gömöri	argentophil. Verhalten	argentophil	argentophil	argentophil
Best'sche Färbung	nicht angefärbt	braun	stark rot	
Fett-Färbung (Scharlach-Sudan)		negativ	leicht positiv	negativ

Demgegenüber ergibt ein Vergleich mit den virusbedingten Ek. in einigen wichtigen Punkten Übereinstimmung, wenn man zur Charakterisierung der Virus-Ek. folgende Merkmale herausstellt (nach COWDRY):

1.) Acidophiles färberisches Verhalten,
2.) das Vorhandensein eines hellen Hofes um die Ek. ,
3,) die Randständigkeit des basophilen Chromatins an der Kernmembran.

Von diesen Merkmalen waren Acidophilie und heller Hof stets nachweisbar.

Die Feulgen-Reaktion hat nach Ansicht von WOLMAN bei der Unterscheidung "virusbedingt" oder "nicht virusbedingt" grosse Bedeutung. In unserem Fall war sie negativ. (Die Feulgen-Reaktion ist in unserem Falle allerdings nicht 100%ig beweiskräftig, da sie an formolfixiertem Material durchgeführt wurde.) WOLMAN schränkt den differentialdiagnostischen Wert dieser Reaktion jedoch durch die Feststellung ein, dass die DNS nur in bestimmten frühen Entstehungsphasen der Ek. nachweisbar ist. Ob eine Feulgen-Positivität in früheren Entwicklungsphasen bestanden hat, kann retrograd nicht mehr festgestellt werden.

Auch nach Grösse, Lage, Aussehen und Gestalt zeigen die Ek. Übereinstimmung mit vielen bei Virus-Erkrankungen beobachteten Ek. Dieser morphologischen Identität kommt allerdings bei den grossen gestaltlichen Unterschieden der Zytoplas-Ek. untereinander kaum differentialdiagnostische Bedeutung bei ihrer patholgenetischen Einordnung zu (s. Tab. III u. IV).

Betrachtet man die Pathogenese der Ek. unseres Falles unter dem Gesichtspunkt über die Ansichten, die es zur Ätiologie der Charkot'schen Erkrankung gibt, so ist es die Virus-

Theorie, die an eine Deutung der beobachteten Ek. als "virusbedingt" denken lässt. Die Virus-Theorie nimmt unter den bisher in der Literatur diskutierten Ursachen (Trauma, Heridität, entzündlich, Intoxikation, Virus) einen verhältnismässig geringen Platz ein. Schon 1913 hatte sich OPPENHEIM dafür ausgesprochen, dass der chronischen Poliomyelitis bei der Entstehung der m. Ls. eine besondere Bedeutung zukommen müsse. BODECHTEL hat 1948 diesem Gedanken erneut vertreten. Da an der Virus-Ätiologie der Poliomyelitis heute kein Zweifel mehr besteht, läuft diese ätiologische Verstellung auf ein Virus als eigentliche Ursache der m. Ls. hinaus. MARBURG hält im Zusammenhang mit seiner degenerativ-entzündlichen Theorie die m. Ls. für eine degenerativ parenchymatöse Entzündung, deren Ausbreitung im Rückenmark in vollentwickelten Fällen ganz der Poliomyelitis entspreche. Die Verschiedenheit der klinischen Bilder ist nach MARBURG durch die Lokalisation des Prozesses bedingt. Diese sei wiederum nicht nur Ausdruck der primären Schädigung, sondern auch zu einem wesentlichen Teil Ausdruck einer Reihe komplizierender Faktoren exogener und endogener Herkunft. Der endogene Faktor wird in einem "gewissen Infantilismus des Rückenmarkes" gesehen. Als exogener Faktor komme in Analogie zur Poliomyelitis zuerst ein Virus in Frage.

Aus klinischen Gründen hatte sich NERI (1925) für eine Virus-Ätiologie der m. Ls. ausgesprochen. Nach ihm legen die initialen Schmerzzustände bei den verschiedenen Formen der Charkot'schen Erkrankung eine infektiös-toxische Genese nahe. MARGULIS (1933) ist der festen Überzeugung, dass Viren die Ursache der m. Ls. darstellen. Diese Viren besitzen nach ihm die Eigenschaften eines stark ausgeprägten Neurotropismus,

einer grossen Dispersionsfähigkeit und einer passiven Verbreitung mit dem Gewebs-Liquorstrom durch die Gewebs-Lymphspalten. Ein spezifisches Virus als Ursache der m. Ls. sei nicht anzunehmen, vielmehr könnten verschiedene Virusarten der m. Ls. ähnliche und sogaridentische klinische Symptomenkomplexe und pathologische Bilder hervorrufen. Weiter wird auf jene Fälle von m. Ls. verwiesen, die nach einer Encephalitis lethargica auftraten (WIMMER 1925; CROUCHET 1926). Tatsächlich muss es heute als sicher gelten, dass eine Encephalitis lethargica zu einer m. Ls. führen kann. Dies beweisen nicht zuletzt auch die Mischformen mit Parkinson und Symptomen der m. Ls. (BETZ 1952). Die Vermutung von MARGULIS (1933), dass es ein Rheumatismus-Virus gibt, das über eine chronisch-progressive Myelitis eine m. Ls. hervorruft, hat hingegen keine Bestätigung gefunden.

In neuerer Zeit hat sich KONOVALOV (1952) wieder mit der Virus-Theorie der m. Ls. auseinandergesetzt und neue Argumente für sie zu bringen versucht. Durch Differentialzentrifugierung einer Suspension des Hirnstammes von an m. Ls. Verstorbenen erhält er ein Sediment, in dem er elektronenmikroskopisch Teilchen erkannte, die ihn an Virus- Körperchen erinnerten. Sie zeigten ein rundliches, manchmal etwas längliches Aussehen und hatten einen Durchmesser von 40-50 mmü. Injizierte er derartige Aufschwemmungen Meerschweinchen nach Desensibilisierung durch wiederholte s. c. Injektion von normalem Hirngewebe, so reagierten zwei Drittel der Versuchstiere mit einem anaphylaktischen Schock. KONOVALOV erklärt dies mit dem Vorhandensein einer "spezifischen Komponente" im Gewebe, das an m. Ls. erkrankt ist. Dabei denkt er in

erster Linie an ein Virus.

Schlussfolgernd kann festgestellt werden, dass die Herkunft der Ek. im vorliegenden Fall nicht eindeutig zu klären ist, jedoch erscheint die Virusgenese aufgrund der von COWDRY für die Deutung der Ek. angegebenen Kriterien und im Hinblick auf die Vorstellungen über die infektiöse Ätiologie der m. Ls. wahrscheinlich am ehesten vertretbar. Wenn aus diesem Grund der vorliegende Fall die Argumente, die für eine Virus-Ätiologie der m. Ls. vorgebracht werden, zu stützen vermag, so kann damit sicher nicht die Aussage verbunden werden, dass der m. Ls. generell eine Virus-Ätiologie zugrunde liegt, wie das von den zitierten Vertretern dieser These wohl zum Teil angenommen wird. Vielmehr wird der vorliegende Fall als ein weiteres Beispiel für die bekannte Erfahrungstatsache zu werten sein, dass klinisch und pathologisch-anatomisch gleichartige Krankheitsprozesse ätiologisch nicht immer einheitlicher Natur sein müssen.

Z u s a m m e n f a s s u n g

Es wird über Einschlusskörperchen berichtet, die in den Vorderhornganglienzellen des Rückenmarks eines an myatropher Lateralsklerose Verstorbenen beobachtet wurden. Ihre gestaltlichen und färberischen Eigenschaften stimmten in den wichtigsten Punkten mit den Kriterien überein, die für virusbedingte Einschlusskörperchen geltend gemacht werden. Aus diesem Grund wird für den vorliegenden Fall auf eine Virus-Ätiologie der m. Ls. geschlossen.

L i t e r a t u r

BETZ, K:

Spinale Muskelatrophien nach Encephalitis epidemica.
Dtsch. Z. Nervenheilk. 167, 303 (1952)

BODECHTEL, G.:

Die nukleären Atrophien-ein postpoliomyelitisches Krankheitsbild?
Dtsch. Z. Nervenheilk. 158, 439 (1948)

BOGAERT, L. van:

Encephalites d'origine inconnue,
in Hdbch. d. spez. path. Anat. u. Histo., XIII/2, A
Berlin: Springer 1958

CASPERSSON, T. u. K.G. THORSSON:

Virus und Zellstoffwechsel.
Klin. Wschr. 31, 205 (1953)

COLMANT, H.J.:

Die myatrophische Lateralsklerose,
in Hdbch. d. spez. path. Anat. u. Hist., XIII/2, B

COWDRY, E.W.:
The problem of intranuklear inclusions in virus diseases.
Arch. of path. 18, 527 (1934)

COWDRY, E.W.:

The microchemistry of nuclear inclusions in virus diseases.
Science 68, 40 (1928)

CROUCHET, :

Les formes basses de l'encephalomyélite épidémiques.
Presse med. 737, (1926)

DAWSON, J.R.:

Cellular inclusions in cerebral lesions of epidemic encephalitis.
Amer. J. Path. 9,7 (1933)

DOHI, S. - :

zit. nach H. Köhler: Über Einschlusskörperchen.
Verh. dtsch. Ges. Path. 38, 86 (1955)

GERHARTZ, H. :

Zur Pathogenese der amyotrophischen Lateralsklerose und multiplen Sklerose.
Med. Klin. 2, 1422 (1932) und 1, 223 (1933)

GREEN, R.G. and C.A. EVANS:

A comparativ study of distemper inclusions.
Amer. J. Hyg. 29, 73 (1939)

HABERLANDT :
Amyotuephe Lateralsklerose.
Thieme-Verlag, Stuttgart 1964

HEMMER, R.:

Krankheitsdauer und Prognose verschiedener Formen der amyotrophischen Lateralsklerose und der spinalen Muskelatrophie nach katamnestischen Untersuchungen.
Nervenarzt, 22, (1951)

HOWE, H.A. and R.C. MELLORS:

Cytochrome oxidase in normal and regenerating neurons
J. of Expers. Med. 81 (1945)

KLÖNE, W.:

Virusbedingte Einschlusskörperchen,
in Hdbch. d. spez. path. Anat. u. Histo., XIII/2, A
Berlin: Springer 1958

KONOVALOV, N.V.:

K etiologii bokovovo amiotrofitscheskovo sklerosa.
Zurn. nevropat. i. psichatr. 53, 83 (1953), Ref. Zbl. Neurol. 127, 145 (1954)

KÖHLER, H:

Über Einschlusskörperchen.
Verh. dtsch. Ges. Path. 38, 86 (1955)

LAFORA, R.:

Über das Vorkommen amyloider Körperchen im Innern der Ganglienzelle.
Virchows Arch. Bd. 205

LIPSCHÜTZ, :

Die Einschlusskrankheiten der Haut,
in Jadasohn, Hdbch. d. Haut-u. Geschlechtskrankheiten, Bd.
Berlin: Springer 1932

MARBURG, O:

Die chronisch progressiven nucleären Amyotrophien,
in Bumke, Foerster Hdbch. d. Neurolog. XVI (1936)

MARGULIS, M. S.:

Über pathologische Anatomie und Ätiopathogenese der amyotrophischen Lateralsklerose.
Acta. med. scand. 80 (1933)

NERI, V.:

Rapport clinique sur la sclerose laterale amyotrophique.
Revue neur. 1 (1925)

NISSL, F.:

Über die Veränderung der Ganglienzellen am Facialis-Kern des Kaninchens nach Ausreissung der Nerven.
Z. Psychatr. 48 (1892)

OLITZKY, P.K. and C.G. HARFORD:

Intranuclear inclusions bodies in the tissue reaktions produced by injektions of certain foreign substances. Amer. J. Path. 13 (1937)

SCHOLZ, W:

Ablagerungen im Gewebe (Amyloid), Corpora amylacea, Kolloid, Kalk, Pseudokalk, Eisen)
im Hdbch. d. spez. path. Anat. u. Histo. XIII/1, B
Berlin: Springer 1957

SPIELMEYER, W:

Histopathologie des Nervensystems.
Berlin: Springer 1922

WIMMER, A:

Amyotrophie de type sclerose laterale amyotrophique dans l'encephalite epidemique chronique.
Revue neur. 841 (1925)

WOLMAN, M.:

The nature of viral inclusion bodies and their differentiation from non-viral inclusion.
Experientia 11 (1955)

ZOLLINGER, H.W.:

Beitrag zur Pathogenese der Einschlusskörperchen.
Schweiz. Z. Path. u. Bakt. 14 (1951)

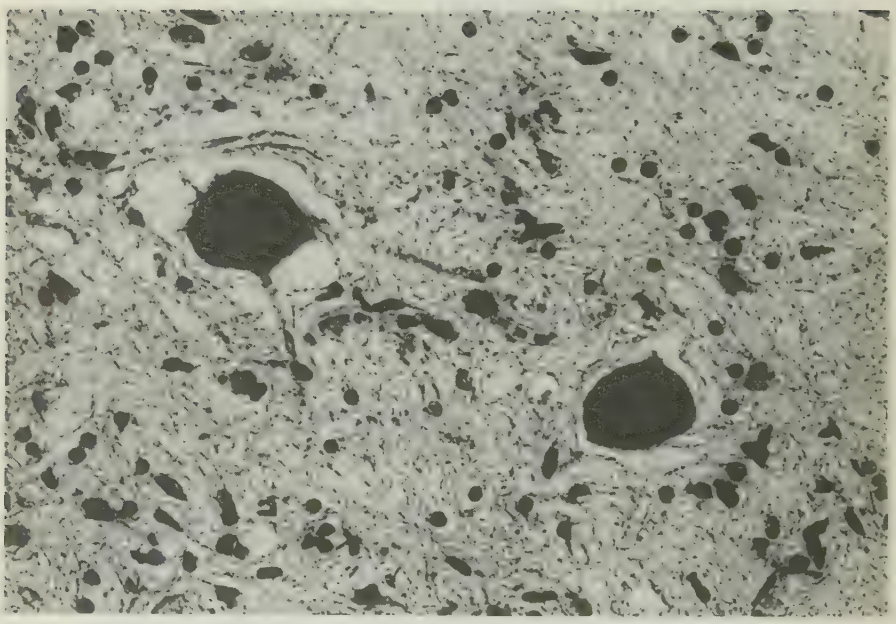

Abb. 1
Einschlußkörperchen in den Vorderhornganglienzellen des Lumbalmarkes.
Färbung: Paraffin-Kresyl-Violett.
Vergrößerung: 1:480

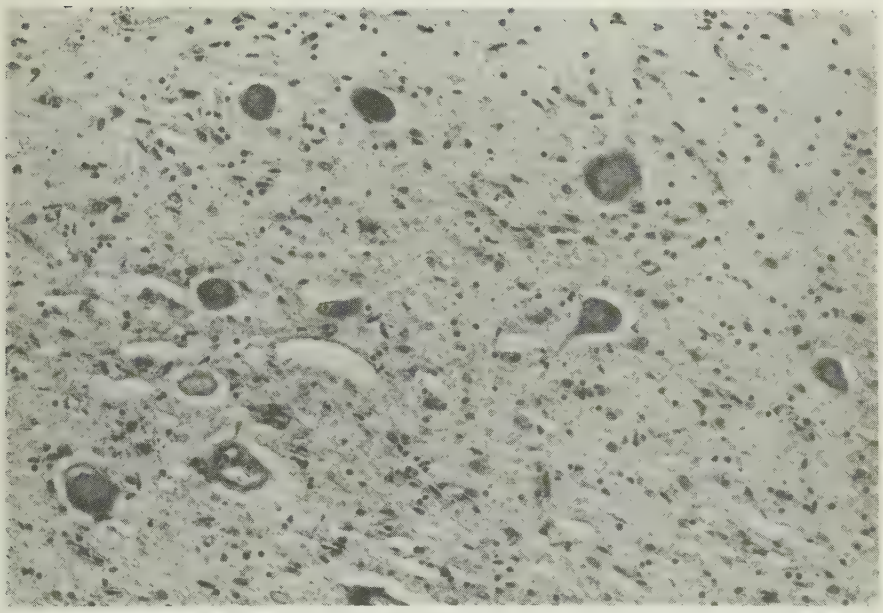

Abb. 2
Vorderhornganglienzellen des Lumbalmarkes mit dem Bilde der Pigmentatrophie; zum Teil mit Anklängen an Veränderungen der primären Reizung
PAS-Färbung nach Hotchkiss.
Vergrößerung: 1:150

L e b e n s l a u f

Am 23. 1. 1941 wurde ich in Ranis in Thüringen als Sohn des Grosshandelkaufmanns Max Lattermann und seiner Ehefrau Helene Lattermann, geb. Scholl, geboren.

Von 1947 bis 1955 besuchte ich die Volksschule in Königsee in Thüringen.

Die Oberschule absolvierte ich von 1955 bis 1959 in Oberweissbach im Thüringer Wald. Hier legte ich am 10. Juni 1959 meine Reifeprüfung ab.

Im Sommersemester 1960 begann ich das Studium der Medizin an der Universität Erlangen, nachdem ich im Herbst 1959 nach Aachen übergesiedelt war.

Die ersten 6 Semester meines Medizinstudiums belegte ich an der Universität Erlangen, wo ich im WS 1960/61 das Vorphysikum und im SS 1962 das Physikum bestand. Es folgten je ein Semester Studium der Medizin an den Universitäten Wien und Tübingen. Vom 9. bis zum 11. Semester meines Medizinstudiums war ich wieder an der Universität Erlangen eingeschrieben, wo ich im WS 1965/66 mein medizinisches Staatsexamen abgelegt habe.

An meiner Dissertation arbeitete ich seit März 1964 am Pathologischen Institut der Universität Erlangen-Nürnberg.